

· 标准 · 方案 · 指南 ·

【编者按】 随着人们生活水平的提高、生活行为方式的变化及社会老龄化程度的加深，糖尿病的患病率呈快速上升趋势，严重危害居民健康。国际糖尿病联盟（IDF）最新数据显示，2014年全世界有3.87亿糖尿病患者，其中在高收入国家2型糖尿病占85%~95%，在中等收入和低收入国家2型糖尿病占比可能更高，预计到2035年糖尿病患者人数将增长55%，达到6亿。因此糖尿病的防治及管理刻不容缓。为此，本期“标准·方案·指南”栏目特邀新疆医科大学第一附属医院蒋升主任医师对美国医师协会（ACP）最新发布的《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》的要点进行解读，以期临床医生对成年2型糖尿病患者口服药物的合理选择提供借鉴。

2017年 ACP《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》解读

蒋升

【摘要】 2型糖尿病发病率目前仍然呈上升趋势，口服降糖药物仍是目前2型糖尿病患者治疗的最主要手段，学习和推广2型糖尿病口服药物治疗指南有利于提高2型糖尿病的防治水平。本文对美国医师协会（ACP）最新发布的《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》（以下简称《指南》）的要点进行了解读，并与2012年版《指南》比较，进一步梳理了2型糖尿病口服降糖药物的种类和特点，补充了新的临床研究证据并提出建议：（1）当需要药物治疗时，临床医生应首选二甲双胍，以改善血糖；（2）在二甲双胍基础上，需要加用另一种口服药物时，临床医生可选择磺脲类、噻唑烷二酮类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT-2）抑制剂或二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂中的一种，以进一步改善血糖控制。这为成年2型糖尿病患者口服药物的合理选择提供了依据和建议。

【关键词】 糖尿病，2型；药物疗法；指南

【中图分类号】 R 587.1 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.132

蒋升. 2017年 ACP《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》解读 [J]. 中国全科医学, 2017, 20(33): 4091-4095, 4104. [www.chinagp.net]

JIANG S. Interpretation of Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus; a Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians [J]. Chinese General Practice, 2017, 20(33): 4091-4095, 4104.

Interpretation of Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus; a Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians JIANG Sheng

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830013, China

【Abstract】 As the incidence of type 2 diabetes has been on the rise, and oral administration of hypoglycemic drugs has been the main means for treating the disease, studying and popularizing the guide to the oral medication for type 2 diabetes is helpful to the prevention and treatment of the disease. This article is about an interpretation of *Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus; a Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians* (hereinafter referred to as the guideline) published in 2017. Compared with the guideline of 2012, in the new guideline, the characteristics and types of oral hypoglycemic drugs for type 2 diabetes were further summarized, supplemented by the latest found clinical evidences, and the following recommendations were put forward: first, when oral pharmacologic therapy is needed, clinicians should prefer metformin to improve the fasting blood glucose level; second, when there is a need for adding a second agent to metformin for further improving the blood glucose control, clinicians can select sulfonylureas, thiazolidinediones, SGLT-2 inhibitors or DPP-4 inhibitors. All of these will lead to the improvement of rational choice of oral drugs for adults with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Drug therapy; Guidebooks

在美国，65岁以上的老年人糖尿病患病率约为

26%^[1]。另外，由于肥胖的发病率在美国逐年增加，糖尿病的发病率和流行率也稳步增加^[2]。多数初发2型糖尿病患者不愿接受皮下注射制剂，如胰岛素及胰高血糖素

830013 新疆乌鲁木齐市，新疆医科大学第一附属医院内分泌科

素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂。然而, 对于已经改善生活方式而血糖仍不达标的2型糖尿病患者, 口服药物的选择显得尤为重要。为此, 2017年美国医师协会(ACP)更新了《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》(以下简称《指南》)^[3], 其分别比较了单用二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT-2) 抑制剂及二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂的疗效, 同时比较了单用二甲双胍与二甲双胍联合用药的疗效, 还比较了二甲双胍联合各种不同药物间的疗效; 评估了不同药物对全因死亡率、心血管病致死率、心/脑血管病发病率、视网膜病变、肾脏病变、神经病变、糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 水平、体质量、收缩压、心率及药物危害的影响; 从而指出应根据药物的安全性、有效性、不良反应以及患者的经济情况进行2型糖尿病口服药物的选择。本文通过与2012年版《指南》^[4]进行对比, 对2017年版《指南》的更新要点进行解读, 并提出相应建议, 以期为临床医生尤其是全科医生提供理论参考。

1 2017年版《指南》更新要点

1.1 2017年版《指南》新增了由美国食品与药品监督管理局(FDA)认可的SGLT-2抑制剂。SGLT-2抑制剂是一种新的被FDA批准的口服降糖药物, 其通过抑制近端肾小管钠-葡萄糖重吸收, 使原尿中的葡萄糖随尿排出体外而降低血糖。该药可降低HbA_{1c}水平、减轻体质量、降低收缩压^[5], 还可降低血尿酸水平, 减少蛋白尿^[6-7]; 且不联合其他药物时不增加低血糖的发生风险^[8]。但细菌、真菌在高糖环境下容易发生泌尿生殖道局部感染。

1.2 2017年版《指南》更新了DPP-4抑制剂的临床应用证据, 并补充了2012年版《指南》中其他药物的研究证据, 去除了2012年版《指南》中格列奈类、GLP-1受体激动剂的相关研究(见表1~3)。

2 2017年版《指南》与2012年版《指南》的比较

2.1 2型糖尿病口服药物治疗的长期临床终点事件(全因死亡率、心血管病致死率、心/脑血管病发病率、微血管病变和大血管病变)比较

2.1.1 全因死亡率 低质量的证据显示, 二甲双胍的全因死亡率更低, 但其研究结果前后矛盾。

2.1.2 心血管病致死率 临床指南委员会注意到在2项非试验性研究中, 二甲双胍联合磺脲类治疗的全因死亡率和心血管病致死率均明显低于单用磺脲类治疗, 其他文献的证据是不足的或是低质量的。

2.1.3 心/脑血管病发病率 低质量的证据显示, 单用二甲双胍治疗较单用磺脲类治疗的心/脑血管病发病率低, 但研究结果前后矛盾, 其他文献的证据是不足的或

本文的创新点和实用性:

(1) 本文最佳适用目标人群是临床内分泌专科医生和基层全科医生, 用于指导临床工作。

(2) 美国医师协会(ACP)建议, 对需要药物改善血糖控制的2型糖尿病患者, 临床医生应首选二甲双胍, 当需要在二甲双胍基础上加用另一种口服药物时, 临床医生可选择磺脲类、噻唑烷二酮类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT-2) 抑制剂或二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂中的一种, 以进一步改善血糖控制。

(3) 新指南更新了美国食品与药品监督管理局(FDA)批准的SGLT-2抑制剂、DPP-4抑制剂的临床应用证据, 并对其单用或者联合使用的利弊进行了比较分析, 为临床提供了更多选择。

是低质量的。

2.1.4 视网膜、肾脏、神经病变 所有的随机对照试验是短期且证据不足的或低质量的。

2.2 2型糖尿病口服药物治疗的中间事件(HbA_{1c}水平、体质量、收缩压、心率)比较

2.2.1 HbA_{1c}水平

2.2.1.1 单药与单药比较 高质量的证据显示, 单用二甲双胍与单用噻唑烷二酮类, 或单用噻唑烷二酮类与单用磺脲类对HbA_{1c}水平的影响无差异; 二甲双胍降低HbA_{1c}水平的效果优于DPP-4抑制剂。中等质量的证据显示, 磺脲类降低HbA_{1c}水平的效果优于DPP-4抑制剂。低质量的证据显示, 二甲双胍与SGLT-2抑制剂对HbA_{1c}水平的影响无差异。

2.2.1.2 单药与联合用药比较 高质量的证据显示, 所有的联合用药降低HbA_{1c}水平的效果优于单用二甲双胍。

2.2.1.3 联合用药与联合用药比较 中等质量的证据显示, 二甲双胍联合SGLT-2抑制剂降低HbA_{1c}水平的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂或磺脲类; 二甲双胍联合噻唑烷二酮类降低HbA_{1c}水平的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂; 二甲双胍联合噻唑烷二酮类与二甲双胍联合磺脲类对HbA_{1c}水平的影响无差异。

2.2.2 体质量

2.2.2.1 单药与单药比较 2012年版《指南》的高质量证据显示, 二甲双胍较噻唑烷二酮类、磺脲类的减重效果好, 而2017年版《指南》没有更新相关内容。高质量的证据显示, 二甲双胍的减重效果优于DPP-4抑制剂。中等质量的证据显示, SGLT-2抑制剂的减重效果优于二甲双胍和DPP-4抑制剂, 且DPP-4抑制剂的减重效果优于噻唑烷二酮类。高质量的证据显示, 磺脲

表1 2型糖尿病口服药物治疗的长期临床终点事件比较

Table 1 Comparison of the long-term clinical endpoint events in type 2 diabetes by oral pharmacologic therapy listed in the guideline of 2017 versus the guideline of 2012

长期临床终点事件	2017年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》	2012年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》
全因死亡率	二甲双胍较磺脲类全因死亡率低(低质量)	二甲双胍较磺脲类全因死亡率低(低质量)
心血管病致死率	二甲双胍较磺脲类较单用磺脲类心血管病致死率低,其他证据不足 ^a	二甲双胍较磺脲类心血管病致死率低(低质量),但有1项研究显示二甲双胍较磺脲类心血管病致死率高,其他证据不足
心/脑血管病发病率	单用二甲双胍较单用磺脲类心/脑血管病发病风险低(低质量),研究结果不一致 ^a ,其他证据不足	单用二甲双胍较二甲双胍联合磺脲类心/脑血管病发病率低(低质量) ^a ,其他证据不足
视网膜、肾脏、神经病变	所有文献是低质量的或证据不足	2项研究表明吡格列酮降尿清蛋白/肌酐比值(19%)与二甲双胍(15%)无差异

注:^a表示更新或补充了证据

表2 2型糖尿病口服药物治疗的中间事件比较

Table 2 Comparison of the intermediate clinical events in type 2 diabetes mellitus treated by oral drugs listed in the guideline of 2017 versus the guideline of 2012

中间事件	2017年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》	2012年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》
糖化血红蛋白(HbA _{1c})水平	二甲双胍降低 HbA _{1c} 水平的效果与噻唑烷二酮类无差异(高质量);噻唑烷二酮类降低 HbA _{1c} 水平的效果与磺脲类无差异(高质量);二甲双胍降低 HbA _{1c} 水平的效果优于二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(高质量);磺脲类降低 HbA _{1c} 水平的效果优于 DPP-4抑制剂(中等质量) ^a ;二甲双胍降低 HbA _{1c} 水平的效果与钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂无差异(低质量) ^a	多数药物降低 HbA _{1c} 水平的效果相当,二甲双胍降低 HbA _{1c} 水平的效果优于 DPP-4抑制剂(中等质量)
单药与单药比较	所有联合用药降低 HbA _{1c} 水平的效果优于单用二甲双胍(高质量)	所有联合用药降低 HbA _{1c} 水平的效果优于单用二甲双胍,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂证据不足
单药与联合用药比较	二甲双胍联合SGLT-2抑制剂降低 HbA _{1c} 水平的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂/磺脲类(中等质量);二甲双胍联合噻唑烷二酮类降低 HbA _{1c} 水平的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂(中等质量);二甲双胍联合噻唑烷二酮类降低 HbA _{1c} 水平的效果与二甲双胍联合磺脲类无差异(中等质量) ^a ;其他比较无实际差异	二甲双胍联合GLP-1受体激动剂降低 HbA _{1c} 水平的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂(低质量);噻唑烷二酮类联合磺脲类降低 HbA _{1c} 水平的效果优于噻唑烷二酮类联合二甲双胍(低质量);其他联合用药降低 HbA _{1c} 水平的效果间无差异
联合用药与联合用药比较	体质量	
单药与单药比较	二甲双胍的减重效果优于DPP-4抑制剂(高质量);SGLT-2抑制剂的减重效果优于二甲双胍(中等质量);SGLT-2抑制剂的减重效果优于DPP-4抑制剂(中等质量);DPP-4抑制剂的减重效果优于噻唑烷二酮类(中等质量);磺脲类的减重效果优于噻唑烷二酮类(高质量) ^a ;DPP-4抑制剂的减重效果优于磺脲类(中等质量)	二甲双胍的减重效果优于噻唑烷二酮类(中等质量)/磺脲类(高质量)/DPP-4抑制剂(中等质量);噻唑烷二酮的减重效果优于磺脲类(低质量);GLP-1受体激动剂的减重效果优于磺脲类(中等质量)
单药与联合用药比较	单用二甲双胍的减重效果优于二甲双胍联合噻唑烷二酮类/磺脲类(高质量);单用二甲双胍的减重效果与二甲双胍联合DPP-4抑制剂无差异(高质量) ^a ;二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的减重效果优于单用二甲双胍(高质量) ^a	单用二甲双胍的减重效果优于二甲双胍联合噻唑烷二酮类/磺脲类/格列奈类(高质量)
联合用药与联合用药比较	二甲双胍联合DPP-4抑制剂的减重效果优于二甲双胍联合噻唑烷二酮类(中等质量) ^a /二甲双胍联合磺脲类(高质量);二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的减重效果优于二甲双胍联合磺脲类(高质量) ^a	二甲双胍联合磺脲类的减重效果优于磺脲类联合噻唑烷二酮类(中等质量);二甲双胍联合噻唑烷二酮类的减重效果优于二甲双胍联合磺脲类;二甲双胍联合DPP-4抑制剂的减重效果优于二甲双胍联合磺脲类;二甲双胍联合GLP-1受体激动剂的减重效果优于二甲双胍联合磺脲类(低质量)
收缩压与心率		
单药与单药比较	SGLT-2抑制剂的降压效果优于二甲双胍(中等质量),其在心率方面的作用相关证据不足 ^a	-
单药与联合用药比较	二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的降压效果优于单用二甲双胍(高质量),其在心率方面的作用相关证据不足 ^a	-
联合用药与联合用药比较	二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的降压效果优于二甲双胍联合磺脲类/DPP-4抑制剂(中等质量);二甲双胍联合SGLT-2抑制剂较二甲双胍联合磺脲类更少引起心率增加(中等质量) ^a	-

注:^a表示更新或补充了证据, -表示无此项内容

表3 2型糖尿病口服药物治疗的不良反应用药比较

Table 3 Comparison of the adverse drug reactions in patients with type 2 diabetes mellitus after oral medication listed in the guideline of 2017 versus the guideline of 2012

危害	2017年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》	2012年版《2型糖尿病口服药物治疗临床实践指南》
低血糖	<p>单用DPP-4抑制剂降低低血糖发生风险的效果优于单用磺脲类(中等质量);单用二甲双胍降低低血糖发生风险的效果优于二甲双胍联合磺脲类(中等质量);单用二甲双胍降低低血糖发生风险的效果优于噻唑烷二酮类联合磺脲类(中等质量);二甲双胍联合DPP-4抑制剂降低低血糖发生风险的效果优于二甲双胍联合磺脲类(高质量);二甲双胍联合SGLT-2抑制剂降低低血糖发生风险的效果优于二甲双胍联合磺脲类(中等质量)</p>	<p>磺脲类较二甲双胍(高质量)/噻唑烷二酮类(高质量)/格列奈类(低质量)/DPP-4抑制剂(中等质量)/GLP-1受体激动剂(高质量)低血糖发生风险高;格列奈类较二甲双胍/噻唑烷二酮类低血糖发生风险高(低质量);二甲双胍联合噻唑烷二酮类/磺脲类/格列奈类较单用二甲双胍低血糖发生风险高(中等质量);二甲双胍联合磺脲类较二甲双胍联合噻唑烷二酮类低血糖发生风险高6倍(高质量);二甲双胍联合磺脲类较二甲双胍联合噻唑烷二酮类(低质量)/磺脲类联合噻唑烷二酮类(低质量)低血糖发生风险高</p>
胃肠道不良反应	<p>噻唑烷二酮类与磺脲类胃肠道不良反应无差异(高质量)^a;二甲双胍联合噻唑烷二酮类与二甲双胍联合磺脲类胃肠道不良反应无差异(中等质量)^a</p>	<p>二甲双胍较噻唑烷二酮类(高质量)/磺脲类(中等质量)/DPP-4抑制剂(中等质量)/格列奈类(低质量)胃肠道不良反应发生风险高;二甲双胍联合磺脲类/噻唑烷二酮类降低胃肠道不良反应的效果优于单用二甲双胍(中等质量);二甲双胍联合磺脲类降低胃肠道不良反应的效果优于二甲双胍联合格列奈类(低质量);磺脲类联合噻唑烷二酮类降低胃肠道不良反应的效果优于磺脲类联合二甲双胍(中等质量)</p>
生殖道真菌感染	<p>单用SGLT-2抑制剂或SGLT-2抑制剂联合二甲双胍较其他单药或联合用药均增加生殖道真菌感染风险^a;二甲双胍降低生殖道真菌感染风险的效果优于SGLT-2抑制剂(中等质量)^a;单用二甲双胍降低生殖道真菌感染风险的效果优于二甲双胍联合SGLT-2抑制剂(高质量)^a;二甲双胍联合DPP-4抑制剂降低生殖道真菌感染风险的效果优于二甲双胍联合SGLT-2抑制剂(中等质量)^a;二甲双胍联合磺脲类降低生殖道真菌感染风险的效果优于二甲双胍联合SGLT-2抑制剂(高质量)^a</p>	<p>无生殖道真菌感染相关研究</p>

注:^a表示更新或补充了证据

类的减重效果优于噻唑烷二酮类;DPP-4抑制剂的减重效果优于磺脲类。

2.2.2.2 单药与联合用药比较 高质量的证据显示,单用二甲双胍较二甲双胍联合噻唑烷二酮类或磺脲类的减重效果明显;单用二甲双胍与二甲双胍联合DPP-4抑制剂的减重效果无差异;二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的减重效果优于单用二甲双胍。

2.2.2.3 联合用药与联合用药比较 二甲双胍联合DPP-4抑制剂较二甲双胍联合噻唑烷二酮类(中等质量)、磺脲类(高质量)的减重效果明显。高质量的证据显示,二甲双胍联合SGLT-2抑制剂的减重效果优于二甲双胍联合磺脲类。

2.2.3 收缩压及心率

2.2.3.1 单药与单药比较 中等质量的证据显示,SGLT-2抑制剂较二甲双胍的降压作用明显。而其在导致心率增快方面的效果证据不足。

2.2.3.2 单药与联合用药比较 高质量的证据显示,二甲双胍联合SGLT-2抑制剂较单用二甲双胍的降压作用明显。而其在导致心率增加方面的效果证据不足。

2.2.3.3 联合用药与联合用药比较 二甲双胍联合SGLT-2抑制剂较二甲双胍联合磺脲类(高质量)或DPP-4抑制剂(中等质量)的降压作用明显。中等质量的证据显示,二甲双胍联合SGLT-2抑制剂较二甲双胍联合磺脲类引起心率增加的作用更弱。

2.3 2型糖尿病口服药物治疗的危害比较

2.3.1 低血糖 中等质量的证据显示,单用二甲双胍

较二甲双胍联合磺脲类有更低的轻度、中度、总低血糖发生风险;单用二甲双胍或单用噻唑烷二酮类较单用磺脲类有更低的严重低血糖发生风险;单用DPP-4抑制剂较单用磺脲类有更低的轻度、中度、总低血糖发生风险。高质量的证据显示,二甲双胍联合DPP-4抑制剂较二甲双胍联合磺脲类的严重低血糖发生风险低。中等质量的证据也显示,二甲双胍联合SGLT-2抑制剂较二甲双胍联合磺脲类的严重低血糖发生风险低。

2.3.2 胃肠道不良反应 高质量的证据显示,噻唑烷二酮类与磺脲类在引起胃肠道不良反应方面无差异。中等质量的证据也显示,二甲双胍联合噻唑烷二酮类与二甲双胍联合磺脲类在引起胃肠道不良反应方面无差异。

2.3.3 生殖道真菌感染 中等质量的证据显示,单用SGLT-2抑制剂或SGLT-2抑制剂联合其他二甲双胍,较所有其他药物单用或联合应用增加了生殖道真菌感染风险,二甲双胍较SGLT-2抑制剂生殖道真菌感染风险低。高质量的证据显示,单用二甲双胍较二甲双胍联合SGLT-2抑制剂生殖道真菌感染风险低。中等质量的证据显示,二甲双胍联合DPP-4抑制剂较二甲双胍联合SGLT-2抑制剂生殖道真菌感染风险低。高质量的证据显示,二甲双胍联合磺脲类较二甲双胍联合SGLT-2抑制剂生殖道真菌感染风险低。

综上,尽管所研究的口服药物均能降低HbA_{1c}水平,但二甲双胍和磺脲类在降低HbA_{1c}水平的效果上优于DPP-4抑制剂。除了SGLT-2抑制剂外,二甲双胍的减重效果优于其他药物,而二甲双胍的降压效果不如

SGLT-2抑制剂。二甲双胍联合SGLT-2抑制剂或二甲双胍联合DPP-4抑制剂在降低HbA_{1c}水平、体质量、血压等方面的效果优于单用二甲双胍。二甲双胍联合SGLT-2抑制剂在降低HbA_{1c}水平方面的效果优于二甲双胍联合DPP-4抑制剂或二甲双胍联合磺脲类。单用二甲双胍较单用其他口服药物有更低的低血糖发生风险。而磺脲类增加低血糖发生风险，噻唑烷二酮类增加充血性心力衰竭风险，SGLT-2抑制剂增加生殖道真菌感染风险，噻唑烷二酮类和磺脲类相比二甲双胍、DPP-4抑制剂和SGLT-2抑制剂有增加体质量的风险。

3 建议

3.1 当需要药物治疗时，临床医生应首选二甲双胍，以改善血糖。

二甲双胍的作用机制是通过减少肝葡萄糖的输出、抑制糖异生、改善胰岛素抵抗、增加外周组织对血糖的敏感性、减少小肠内葡萄糖的吸收，进而使血糖有效下降。此外，二甲双胍有助于减重，降低低血糖发生风险，且其价格较其他药物便宜。临床研究表明，二甲双胍有降糖疗效，单独使用能有效降低2型糖尿病患者的空腹血糖、餐后血糖水平，去除安慰剂效应后可使HbA_{1c}水平下降1.0%~2.0%^[9-10]。二甲双胍可使新诊断的2型糖尿病患者的HbA_{1c}水平降低1.8%，且不受体质量影响^[11]。在相似的基线HbA_{1c}水平条件下，最佳有效剂量(2 000 mg/d)的二甲双胍的降糖疗效强于其他口服降糖药物^[12]。

此外，二甲双胍具有心血管保护作用。有研究表明，长期二甲双胍治疗可使新诊断的2型糖尿病患者及已经发生心血管疾病的2型糖尿病患者的心血管疾病发生风险下降^[13]。且除SGLT-2抑制剂外，二甲双胍的减重效果优于其他口服药物，其可能的机制为：抑制食欲，减少热量摄入，改善高胰岛素血症，降低基础胰岛素、负荷后胰岛素水平，增加瘦素敏感性^[14]。

不良反应方面，单用二甲双胍较单用其他口服药物低血糖发生风险低，常见不良反应主要表现在胃肠道方面，多出现在用药早期，故应从小剂量开始逐渐加量，多数患者长时间服用后可耐受，胃肠道不适症状消失。

结合二甲双胍的有效性、安全性及消费价格，在排除禁忌证的情况下，推荐改善生活方式仍不能使血糖达标的2型糖尿病患者在需要药物治疗时，首选二甲双胍。

3.2 在二甲双胍基础上，需要加用另一种口服药物时，临床医生可选择磺脲类、噻唑烷二酮类、SGLT-2抑制剂或DPP-4抑制剂中的一种，以进一步改善血糖。

在降低2型糖尿病患者HbA_{1c}水平、体质量、血压方面，二甲双胍联合用药优于单用二甲双胍。但二甲双

胍联合用药增加了不良反应发生风险。磺脲类已经应用多年，并且是二甲双胍联合用药中最便宜的；但是磺脲类不论是单用还是联合用药均可增加轻度、中度、严重低血糖发生风险，且有增加体质量的风险。但尚无证据支持使正在服用磺脲类的无不良反应的患者更改药物，尤其是那些正在服用磺脲类、血糖控制良好且无明显不良反应的患者。SGLT-2抑制剂在降低心血管病致死率、HbA_{1c}水平、体质量、血压、心率方面的效果优于磺脲类联合二甲双胍。SGLT-2抑制剂在体质量、血压控制方面较DPP-4抑制剂联合二甲双胍更有优越性。作为二甲双胍的联合药物，DPP-4抑制剂在降低长期的全因死亡率、长期的心血管病致死率、心/脑血管病发病率方面优于磺脲类，在降低短期的心血管病致死率方面优于吡格列酮，在减重方面优于磺脲类或噻唑烷二酮类。

须注意的是，DPP-4抑制剂、沙格列汀和阿格列汀可能增加心力衰竭发生风险，尤其是合并心脏病或肾脏病患者；SGLT-2抑制剂有生殖道真菌感染风险；磺脲类有低血糖发生风险。故应根据患者情况选择合适的个体化治疗药物。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014 [M]. Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services, 2014.
- [2] RAZ I. Guideline approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2013, 36 Suppl 2: S139 - 144. DOI: 10.2337/dcS13-2035.
- [3] QASSEEM A, BARRY M J, HUMPHREY L L, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2017, 166 (4): 279 - 290. DOI: 10.7326/M16-1860.
- [4] QASSEEM A, HUMPHREY L L, SWEET D E, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. Ann Intern Med, 2012, 156 (3): 218 - 231. DOI: 10.7326/0003-4819-156-3-201202070-00011.
- [5] WHALEN K, MILLER S, ONGE E S. The role of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. Clin Ther, 2015, 37 (6): 1150 - 1166. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.004.
- [6] DAVIES M J, TRUJILLO A, VIJAPURKAR U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (4): 426 - 429. DOI: 10.1111/dom.12439.

(下转第4104页)

- [J]. 中国全科医学, 2015, 18 (16): 1980 - 1983. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.16.027.
- MA W, XU X G. Reflection on the perfection of signing service of family physician from the perspective of contract law [J]. Chinese General Practice, 2015, 18 (16): 1980 - 1983. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.16.027.
- [6] 程东英. 基层家庭医生签约服务模式推进现状与建议 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2017, 37 (2): 141 - 142.
- CHENG D Y. Current situation and suggestions on promoting the contract service mode of primary family doctors [J]. Chinese Rural Health Service Administration, 2017, 37 (2): 141 - 142.
- [7] 孟仲莹, 杜兆辉. 开展家庭医生签约服务的体会 [J]. 上海医药, 2012, 33 (22): 21 - 24.
- MENG Z Y, DU Z H. The experience of development of family doctors signing the contracts with the community residents [J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2012, 33 (22): 21 - 24.
- [8] 邱宝华, 黄蛟灵, 梁鸿, 等. 家庭医生签约服务利用与满意度的比较研究 [J]. 中国卫生政策研究, 2016, 9 (8): 31 - 36. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2982.2016.08.006.
- QIU B H, HUANG J L, LIANG H, et al. A comparative study on the health services utilization and satisfaction of the family doctor service [J]. Chinese Journal of Health Policy, 2016, 9 (8): 31 - 36. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2982.2016.08.006.
- [9] 张玲, 裴红鸽. 全科医生团队签约服务模式的探讨与思考 [J]. 华西医学, 2015, 30 (5): 947 - 949. DOI: 10.7507/1002-0179.20150271.
- ZHANG L, PEI H G. Discussion and thinking on contract service mode of general practitioner team [J]. West China Medical Journal, 2015, 30 (5): 947 - 949. DOI: 10.7507/1002-0179.20150271.
- [10] 田贵, 王晓敏. 社区门诊患者签约家庭医生的意愿及其影响因素研究 [J]. 中国卫生产业, 2017, 15 (13): 1151 - 1153. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.13.188.
- TIAN G, WANG X M. Factors influencing contracting percentage of family physicians among community outpatients [J]. China Health Industry, 2017, 15 (13): 1151 - 1153. DOI: 10.16659/j.cnki.1672-5654.2017.13.188.
- (收稿日期: 2017-05-19; 修回日期: 2017-10-15)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第4095页)

- [7] CHERNEY D, LUND S S, PERKINS B A, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macrolbuminuria in patients wwith type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59 (9): 1860 - 1870. DOI: 10.1007/s00125-016-4008-2.
- [8] FERRANNINI E, SEMAN L, SEEWALDT - BECKER E, et al. A Phase II b, randomized, placebo - controlled study of the SGLT - 2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15 (8): 721 - 728. DOI: 10.1111/dom.12081.
- [9] GARBER A J, DUNCAN T G, GOODMAN A M, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double - blind, placebo - controlled, dose - response trial [J]. Am J Med, 1997, 103 (6): 491 - 497.
- [10] JI L, HAN P, WANG X, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co - administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7 (5): 727 - 736. DOI: 10.1111/jdi.12511.
- [11] JI L, LI H, GUO X, et al. Impact of baseline BMI on glycemic control and weight change with metformin monotherapy in Chinese type 2 diabetes patients: phase IV open - label trial [J]. PLoS One, 2013, 8 (2): e57222. DOI: 10.1371/journal.pone.0057222.
- [12] ESPOSITO K, CHIODINI P, BELLASTELLA G, et al. Proportion of patients at HbA_{1c} target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 14 (3): 228 - 233. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x.
- [13] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10 - year follow - up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (15): 1577 - 1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [14] KIM Y W, KIM J Y, PARK Y H, et al. Metformin restores leptin sensitivity in high - fat - fed obese rats with leptin resistance [J]. Diabetes, 2006, 55 (3): 716 - 724.
- (收稿日期: 2017-08-11; 修回日期: 2017-09-25)
(本文编辑: 崔丽红)